

PCT/JP2004/010366

06. 8. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

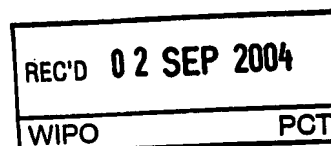
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 3 年 7 月 1 5 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 2 7 4 9 8 8  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 3 - 2 7 4 9 8 8 ]

出 願 人  
Applicant(s): 小 野 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司

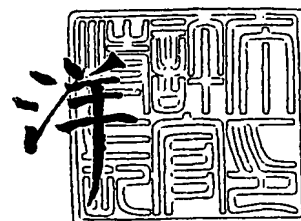


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 8 月 4 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 6 8 9 2 8

【書類名】 特許願  
【整理番号】 BAJP-18  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/19  
C07C 53/128

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 今若 治夫

【発明者】  
【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目5番2号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 長谷川 知之

【発明者】  
【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目5番2号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 作山 茂

【発明者】  
【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目5番2号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 川中 康史

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 秋山 努

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 星川 雅充

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
【氏名】 松田 彩子

【特許出願人】  
【識別番号】 000185983  
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号  
【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社  
【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 029595  
【納付金額】 21,000円

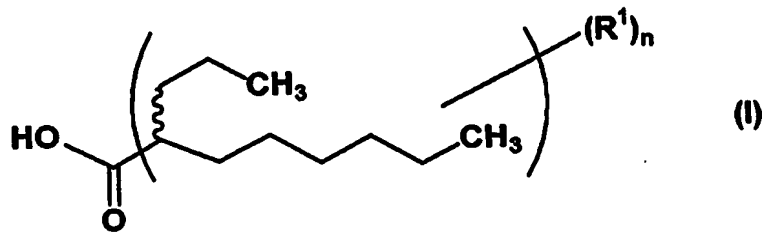
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



(式中、 $R^1$  は保護されてもよい水酸基またはオキシ基を表わし、 $n$  は 1 から 3 の整数を表わす。ただし、複数の  $R^1$  は末端炭素原子以外の同一の炭素原子に対して結合しない。) で表される化合物またはその塩。

## 【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物を含有してなる神経変性疾患治療および／または予防剤。

## 【請求項 3】

脳機能改善剤である請求項 2 記載の剤。

## 【請求項 4】

アストロサイト機能改善剤である請求項 2 記載の剤。

## 【請求項 5】

S100 $\beta$ 発現抑制剤である請求項 2 記載の剤。

## 【請求項 6】

神経変性疾患が、脳血管障害である請求項 2 記載の剤。

## 【請求項 7】

脳血管障害が、脳梗塞または脳梗塞後の神経機能障害である請求項 6 記載の剤。

## 【請求項 8】

神経変性疾患が、パーキンソン病またはパーキンソン症候群である請求項 2 記載の剤。

## 【請求項 9】

血栓溶解剤との組合せからなる請求項 2 記載の剤。

## 【請求項 10】

血栓溶解剤が、組織性プラスミノゲン活性化因子またはワーファリンである請求項 9 記載の剤。

## 【請求項 11】

請求項 1 記載の化合物のプロドラッグ。

## 【請求項 12】

請求項 1 記載の化合物を哺乳動物に投与することからなる神経変性疾患の治療および／または予防方法。

## 【請求項 13】

神経変性疾患治療および／または予防剤の製造のための請求項 1 記載の化合物の使用。

**【書類名】明細書****【発明の名称】2-プロピルオクタン酸誘導体およびその用途****【技術分野】****【0001】**

本発明は、医薬品として有用な2-プロピルオクタン酸誘導体およびそれらの用途に関する。

**【背景技術】****【0002】**

アストロサイト機能改善作用を有する化合物として挙げられる(2R)-2-プロピルオクタン酸は、当該作用に起因する脳梗塞などに対する神経変性疾患治療剤および/または予防剤となり得ることが報告されている(特許文献1参照)。さらに、当該化合物がパーキンソン病またはパーキンソン症候群の治療剤および/または予防剤として有用であることが報告されている(特許文献2参照)。また、当該化合物は、細胞内S100β含量の減少作用を持ち、異常活性化アストロサイトの機能を改善することで、上記した脳神経疾患の治療または予防薬となる得る可能性が報告されている(非特許文献1参照)。さらに(2S)-2-プロピニルヘプタン酸について、神経栄養因子であることの報告がある(特許文献3参照)。

**【0003】**

**【特許文献1】** 欧州特許出願公開第0632008号明細書。

**【0004】**

**【特許文献2】** 欧州特許出願公開第1174131号明細書。

**【0005】**

**【特許文献3】** 米国特許第5672746号明細書。

**【0006】**

**【非特許文献1】** Tateishi, N、外8名、ジャーナル・オブ・セレブラル・ブラッド・フロー・メタボリズム (Journal of cerebral blood flow & metabolism)、2002年、第22巻、p. 723-734。

**【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】****【0007】**

神経変性疾患の治療および/または予防剤は医薬品として有用であり、有効性に優れかつ安全な新規アストロサイト機能改善薬の開発が切望されている。

**【課題を解決するための手段】****【0008】**

本発明者らは、アストロサイト機能改善作用を有する新規化合物を見出すべく、鋭意研究した結果、一般式(I)で示される化合物が、この目的にかなうことを見出し、本発明を完成した。

**【0009】**

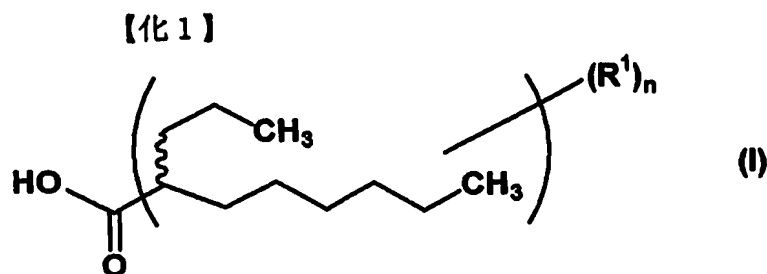
本発明化合物は、当該作用に起因する脳梗塞若しくは脳梗塞後の神経機能障害またはパーキンソン病若しくはパーキンソン症候群等の神経変性疾患治療および/または予防剤として有用である。

**【0010】**

すなわち、本発明は、

1. 一般式(I)

**【0011】**



## 【0012】

(式中、 $R^1$  は保護されてもよい水酸基またはオキシ基を表わし、 $n$  は1から3の整数を表わす。ただし、複数の $R^1$  は末端炭素原子以外の同一の炭素原子に対して結合しない。

) で表される化合物またはその塩、

2. 前項1記載の化合物を含有してなる神経変性疾患治療および／または予防剤、
3. 脳機能改善剤である前項2記載の剤、
4. アストロサイト機能改善剤である前項2記載の剤、
5. S100 $\beta$ 発現抑制剤である前項2記載の剤、
6. 神経変性疾患が、脳血管障害である前項2記載の剤、
7. 脳血管障害が、脳梗塞または脳梗塞後の神経機能障害である前項6記載の剤、
8. 神経変性疾患が、パーキンソン病またはパーキンソン症候群である前項2記載の剤、
9. 血栓溶解剤との組合せからなる前項2記載の剤、
10. 血栓溶解剤が、組織性プラスミノゲン活性化因子またはワーファリンである前項9記載の剤、
11. 前項1記載の化合物のプロドラッグ、
12. 前項1記載の化合物を哺乳動物に投与することからなる神経変性疾患の治療および／または予防方法、
13. 神経変性疾患治療および／または予防剤の製造のための前項1記載の化合物の使用に関する。

## 【0013】

本発明において、アストロサイト機能改善剤とは、アストロサイトが、何らかの理由により、活性化され、それが放出する因子により神経細胞が傷害を受けることにより生じる疾患の治療に有効な薬剤である。この薬剤は、アストロサイトの活性化を抑制するだけでなく、活性化されたアストロサイトを正常なアストロサイトに戻す作用も有している。

## 【0014】

本発明において、保護されていてもよい水酸基としては、例えば、脱離能を有する保護基で保護された水酸基等が挙げられる。該脱離能を有する保護基としては、例えば、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基が挙げられる。

## 【0015】

具体的に、一般式 (I) に表される好ましい化合物としては、例えば、(2S)-7-オキソ-2-プロピルオクタン酸、(2R, 7S)-7-ヒドロキシ-2-プロピルオクタン酸、(2R, 7R)-7-ヒドロキシ-2-プロピルオクタン酸、または(2S)-8-ヒドロキシ-2-プロピルオクタン酸等が挙げられる。

## 【0016】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号、

## 【0017】

## 【化2】

## 【0018】

は紙面の向こう側（すなわち $\alpha$ -配置）に結合していることを表わし、

## 【0019】

## 【化3】

## 【0020】

は紙面の手前側（すなわち $\beta$ -配置）に結合していることを表わし、

## 【0021】

## 【化4】

## 【0022】

は $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの混合物であることを表わし、

## 【0023】

## 【化5】

## 【0024】

は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。

## 【0025】

一般式（I）で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩〔無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等〕が挙げられる。本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。本発明化合物は、公知の方法で薬理学的に許容される塩に変換される。さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。

## 【0026】

また、一般式（I）のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式（I）に変換する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、一般式（I）がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例、一般式（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；一般式（I）が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例、

一般式 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ; 一般式 (I) がカルボキシ基を有する場合該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例、一般式 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式 (I) のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

【本発明化合物の製造方法】

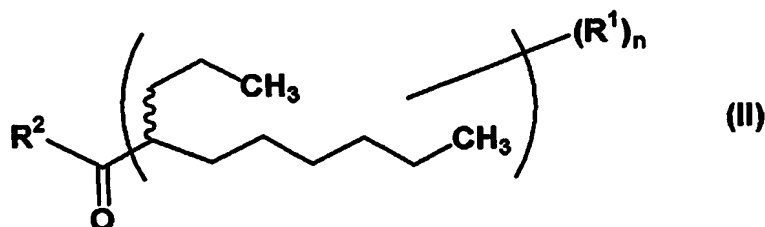
一般式 (I) で示される化合物は、自体公知の方法、例えば、以下に示す方法、これらに準ずる方法または実施例に示す方法によって製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式 (I) の塩として記載したものが用いられる。

【0027】

一般式 (I) で示される化合物は、一般式 (II)

【0028】

【化6】

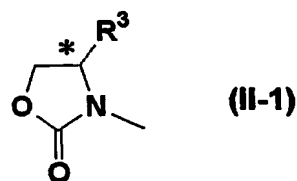


【0029】

【式中、 $R^2$  は、C1~8アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、トープチルオキシ基等)、一般式 (II-1)

【0030】

【化7】

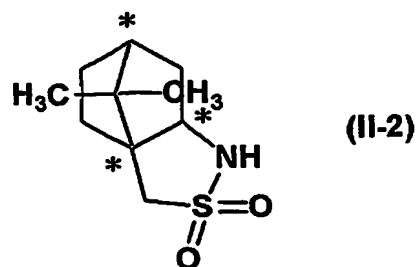


【0031】

(基中、 $R^3$  は、イソプロピルまたはベンジル基を表わし、\*は不斉炭素原子を表わす。)、または式 (II-2)

【0032】

【化8】



【0033】

を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物を加水分解反応に付し、さらに、所望により水酸基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

#### 【0034】

この加水分解反応は公知であり、例えば、 $R^3$  が C 1～8 アルコキシ基の場合は、アルカリ加水分解、酸性条件下における加水分解等が用いられる。アルカリ加水分解は、例えば、有機溶媒（例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度等で行なわれる。酸条件下での加水分解は、例えば、有機溶媒（例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（例えば、臭化水素/酢酸等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～100℃の温度で行なわれる。例えば、 $R^3$  が一般式 (II-1) の場合は、例えば、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等）中、過酸（例えば、過酸化水素、 $t$ -ブチルヒドロペルオキシドまたはそれらの水溶液等）存在下または非存在下、水酸化テトラアルキルアンモニウム（例えば、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム、水酸化テトラエチルアンモニウム、水酸化テトライソプロピルアンモニウム、水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化テトラオクチルアンモニウムまたはそれらの水溶液等）を用いて、-20～40℃で反応させることにより行われる。例えば、 $R^3$  が一般式 (II-2) の場合は、(i) 水酸化アルカリ金属を用いる方法または(ii)水酸化テトラアルキルアンモニウムを用いる方法等によって行われる。(i) 水酸化アルカリ金属を用いる方法は公知であり (Tetrahedron, 43, 1969 (1987) および Helv. Chim. Acta., 72, 1337 (1989) 参照)、例えば、水と混和する溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはそれらの水との混合溶媒等）中、過酸（例えば、過酸化水素、 $t$ -ブチルヒドロペルオキシドまたはそれらの水溶液等）存在下または非存在下、水酸化アルカリ金属（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたはその水溶液等）を用いて、0℃～40℃の温度で行なわれる。(ii) 水酸化テトラアルキルアンモニウムを用いる方法は公知であり、(国際公開第 99/158513 号パンフレット参照)、例えば、水と混和する溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、 $t$ -ブタノール、ジオキサンまたはそれらの水との混合溶媒等）中、過酸（例えば、過酸化水素、 $t$ -ブチルヒドロペルオキシドまたはそれらの水溶液等）存在下または非存在下、水酸化テトラアルキルアンモニウム（例えば、水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化テトラオクチルアンモニウム、水酸化テトラデシルアンモニウムまたはその水溶液等）を用いて、-20℃～40℃の温度で行なわれる。ただし、化合物中に二重結合または三重結合を有する場合、過酸による二重結合または三重結合の酸化防止のために、過剰量の二重結合を有する化合物（2-メチル-2-ブテン等）の存在下で行なわれる。

#### 【0035】

この水酸基の脱保護反応は公知であり、例えば、(1) アルカリ加水分解による脱保護反応、(2) 酸性条件下における脱保護反応、(3) 加水素分解による脱保護反応、(4) シリル基の脱保護反応、(5) 金属を用いた脱保護反応、(6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。これらの方法を具体的に説明すると、(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、前記したアルカリ加水分解と同様の方法等によって行なわれる。(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、酸条件下での加水分解と同様の方法等によって行なわれる。(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメ



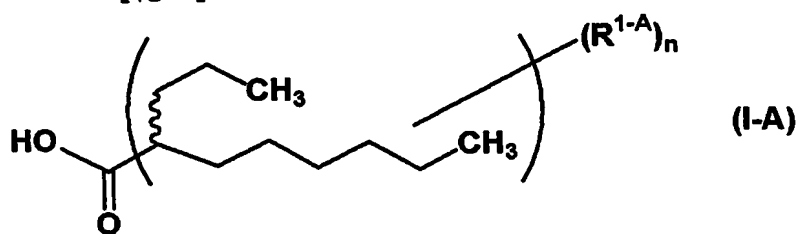
チルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行なわれる。(4)シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0~40℃の温度で行なわれる。(5)金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH4.2~7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0~40℃の温度で行なわれる。(6)金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

## 【0036】

一般式(I)で示される化合物のうち、 $R^1$ がオキシ基を表わす化合物、すなわち一般式(I-A)

## 【0037】

## 【化9】



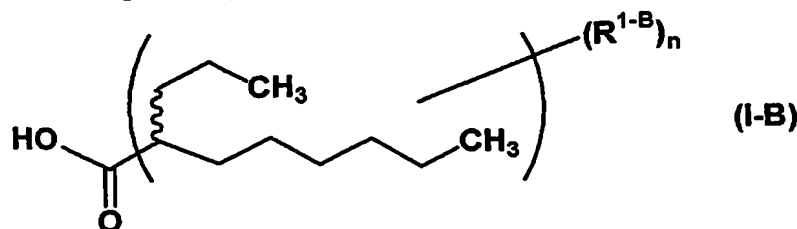
## 【0038】

(式中、 $R^1 - A$ はオキシ基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、前記方法で製造された $R^1$ が水酸基を表わす化合物、すなわち一般式(I-B)

## 【0039】

## 【化10】



## 【0040】

(式中、 $R^1 - B$ は水酸基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を酸化反応に付すことによって製造することができる。

#### 【0041】

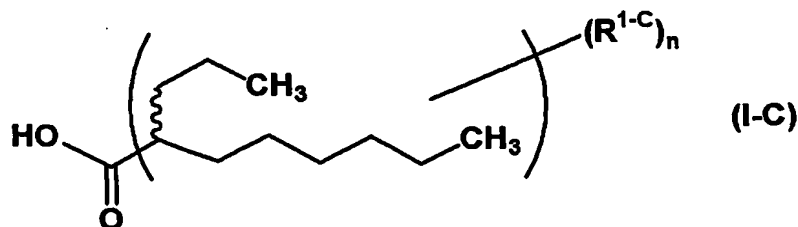
アルコールをケトンへ酸化する反応は公知であり、例えば、(1) スワン酸化 (Swern oxidation) を用いる方法、(2) デスーマーチン試薬 (Desse-Martin Reagent) を用いる方法、(3) テンポ (TEMPO) 試薬を用いる方法等が挙げられる。これらの方法を具体的に説明すると、(1) スワン酸化を用いる方法は、例えば、有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン等) 中、オキサリルクロライドとジメチルスルホキシドを  $-78^{\circ}\text{C}$  で反応させ、得られた溶液にアルコール化合物を反応させ、さらに三級アミン (トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-エチルピペリジン、ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン等) と  $-78 \sim 20^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行なわれる。(2) デスーマーチン試薬を用いる方法は、例えば、有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、t-ブチルアルコール等) 中、デスーマーチン試薬 (1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン) の存在下、塩基 (ピリジン等) の存在下または非存在下、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行なわれる。(3) TEMPO 試薬を用いる方法は、例えば、有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、酢酸エチル、水等) 中またはそれらの混合溶媒中、テンポ試薬 (2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ、フリーラジカル) および再酸化剤 (過酸化水素水、次亜塩素酸ナトリウム、3-クロロ過安息香酸、ヨードベンゼンジアセテート、ポタシウムパーオキシモノスルフェート (オキシソル; 商品名) 等) を用いて、四級アンモニウム塩 (テトラブチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムブロミド等) の存在下または非存在下、無機塩 (臭化ナトリウム、臭化カリウム等) の存在下または非存在下、無機塩基 (炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等) の存在下または非存在下、 $20 \sim 60^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行なわれる。その他の酸化反応としては、上記した以外にも容易にかつ選択的にアルコールをケトンへ酸化できるものであれば特に限定されない。例えば、ジョーンズ酸化、PCC による酸化、三酸化イオウ・ピリジン錯体を用いる酸化または「Comprehensive Organic Transformations」(Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989)) に記載されたものが用いられる。

#### 【0042】

一般式 (I) で示される化合物のうち、末端の同一炭素原子に  $\text{R}^1$  が2個置換し、かつその置換基がオキシ基と水酸基を表わす化合物 (末端の炭素原子がカルボキシル基を表わす化合物)、すなわち一般式 (I-C)

#### 【0043】

##### 【化11】



#### 【0044】

(式中、 $\text{R}^1 - \text{C}$  は末端の炭素原子がカルボキシル基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (I-B) で示される化合物を酸化反応に付すことによって製造することができる。

#### 【0045】

アルコールをカルボン酸へ酸化する反応は公知であり、例えば、(1) クロム酸を用い

る方法、(2) 過マンガン酸を用いる方法、(3) テンポ (TEMPO) 試薬を用いる方法等が挙げられる。クロム酸を用いる方法または過マンガン酸を用いる方法は、「Comprehensive Organic Transformations」(Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989)) に記載された方法によって行われる。テンポ (TEMPO) 試薬を用いる方法は、前記の方法によって行なわれる。

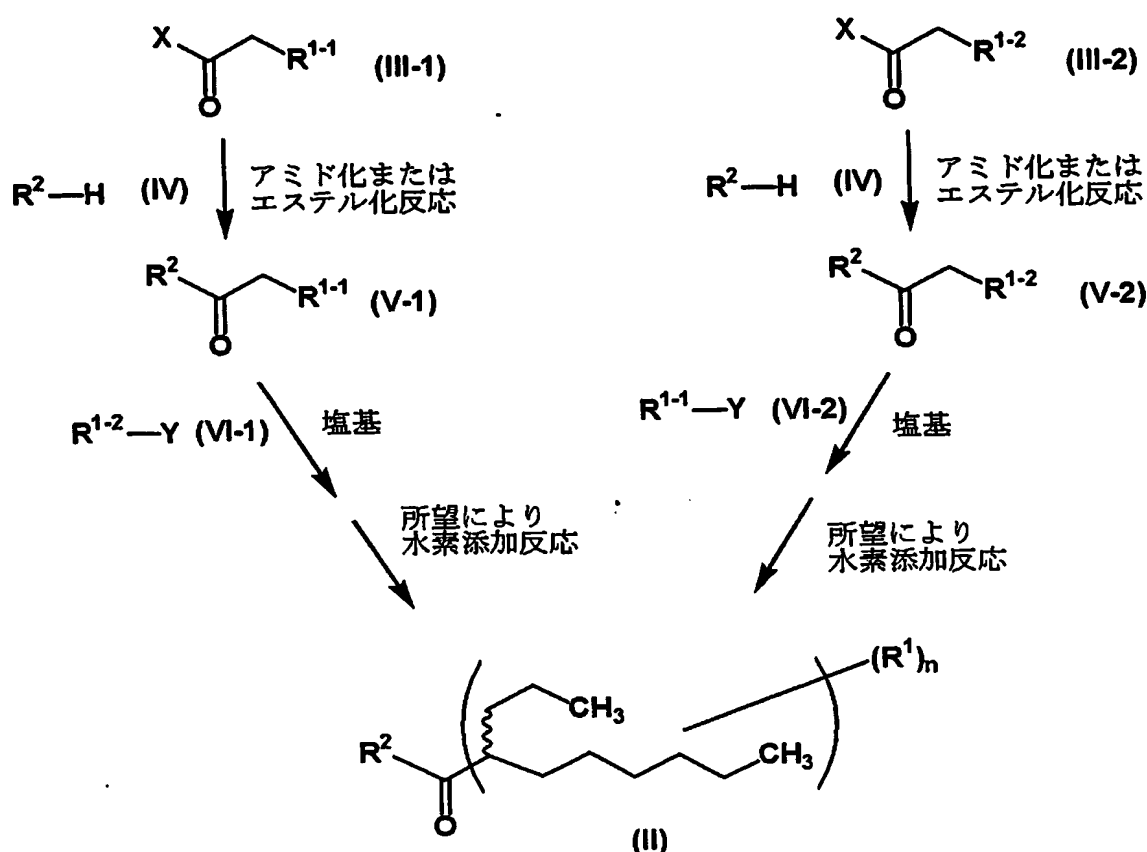
【0046】

一般式 (II) で示される化合物は、公知の方法、例えば、以下の反応工程式 1 に示す方法、これらに準ずる方法または実施例に示す方法によって製造することができる。

【0047】

【化12】

### 反応工程式1



【0048】

上記反応工程式 1 中、 $R^{1-1}$  は、1～3 個の保護されていてもよい水酸基によって任意の位置に置換してもよいプロピルまたはプロペニル基を表わし、 $X$  は、水酸基またはハロゲン原子（例えば、塩素、臭素、ヨウ素原子等）を表わし、 $R^{1-2}$  は、1～3 個の保護されていてもよい水酸基によって任意の位置に置換してもよいヘキシルまたはヘキシニル基を表わし、 $Y$  は、脱離基（例えば、ハロゲン原子（例えば、塩素、臭素、ヨウ素原子等）、 $p$ -トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基等）を表わす。

【0049】

出発原料として用いられる一般式 (III-1)、(III-2)、(IV)、(VI-1)、(VI-2) で示される化合物は、公知化合物であるか、または公知の方法、または実施例記載の方法に準じて製造することができる。

## 【0050】

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

## 【0051】

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

## 【0052】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

## 【医薬品への適用】

一般式（I）で表される化合物およびその塩は、アストロサイト機能改善作用を有しており、神経変性疾患治療剤として有用である。具体的には、例えば、パーキンソン病若しくはパーキンソン症候群、アルツハイマー病、ダウン症、筋萎縮性側索硬化症、家族性筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ハンチントン病、脊髄小脳失調症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、オリブ橋小脳萎縮症、皮質基底核変性症、家族性痴呆症、Pick病、脳卒中または脳血管障害（例えば、脳出血若しくはくも膜下出血後、または脳血栓若しくは塞栓発症後の脳梗塞および脳梗塞後の神経機能障害）、脳脊髄外傷後の神経機能障害、脱髄疾患（例えば、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎、急性小脳炎、横断性脊髄炎）、脳腫瘍（例えば、星状膠細胞腫）、感染症に伴う脳脊髄疾患（例えば、髄膜炎、脳膿瘍、クロイツフェルト・ヤコブ病、エイズ痴呆）の治療および／または予防が挙げられる。

## 【0053】

本発明に含まれる一般式（I）で表される化合物およびその塩を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口で投与される。

## 【0054】

投与量は、本発明に用いる化合物により異なると同時に、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、経口投与の場合は、通常、成人一人あたり、1回につき、1  $\mu$ g から1000mgの範囲で、1日1回から数回投与される。非経口投与の場合は、成人一人あたり、1回につき、0.1ngから100mgの範囲で、1日1回から数回投与され、その非経口投与形態は、好ましくは、静脈内投与であり、1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

## 【0055】

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

## 【0056】

本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、例えば、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、吸入剤または経鼻剤として用いられる。

## 【0057】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠などが含まれる。

## 【0058】

このような内服用固形剤においては、一つまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン

酸マグネシウム等)、崩壊剤(繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

#### 【0059】

舌下錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、膨潤剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、グアーガム等)、膨潤補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。口腔内貼付錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、付着剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、グアーガム等)、付着補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

#### 【0060】

口腔内速崩壊錠は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質をそのまま、あるいは原末もしくは造粒原末粒子に適当なコーティング剤(エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸メタクリル酸コポリマー等)、可塑剤(ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル等)を用いて被覆を施した活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マ

グネシウム等)、分散補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

#### 【0061】

経口投与のための内服液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

#### 【0062】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。

#### 【0063】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶解させて製造、調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(ミツロウ、鯨ロウ、セレンシン等)、界面活性剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

#### 【0064】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

#### 【0065】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(プロピレングリコール、1, 3-ブチレン

グリコール等)、高級アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

**【0066】**

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤(ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、湿潤剤(尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

**【0067】**

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

**【0068】**

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール(エタノール、ポリエチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

**【0069】**

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2868691号明細書および同第3095355号明細書に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

**【0070】**

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

**【0071】**

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

**【0072】**

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

**【0073】**

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン等)、着色

剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0074】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0075】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

【0076】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0077】

本発明化合物は、神経変性疾患の予防および／または治療効果の補完および／または増強のため、動態・吸収改善、投与量の低減のため、および／または、副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0078】

本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明の薬剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明の薬剤を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっているもよい。

【0079】

本発明化合物と他の薬物の使用量は特に限定されず、安全に使用される量ならいかなる量でもよい。また、本発明の薬剤の治療効果を補完および／または増強する他の薬物には、既知および／または新規化合物も含まれる。ここでいう他の薬物は、一般的に使用されるいかなる剤形であってもよい。例えば、固形剤（例えば、錠剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等）、液剤（水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等）等が挙げられる。

【0080】

具体的には、本発明化合物は、血栓溶解剤と同時に投与することにより、血栓溶解剤の血栓溶解作用を抑制することなく、相乗的に患者の生存率あるいは神経症状を改善し、脳梗塞の治療に用いることができる。血栓溶解剤としては、例えば、組織性プラスミノゲン活性化因子（t-PA）、ウロビリノーゲン等が挙げられ、より好ましくは、組織性プラスミノゲン活性化因子またはワーファリンである。脳梗塞には、脳出血、くも膜下出血、白質異常症が含まれる。

【0081】

さらに、本発明化合物は、血栓溶解剤と同時に投与することによる、あるいは血栓溶解剤の投与後に投与することによる神経変性疾患治療方法、脳虚血疾患治療方法さらには脳梗塞治療方法に使用することができる。また、本発明化合物と上記血栓溶解剤とともに製剤化することもできる。

【毒性】

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

【発明の効果】

【0082】

本発明化合物は、アストロサイト機能改善作用を有しており、神経変性疾患治療剤とし



て有用である。具体的には、例えば、パーキンソン病若しくはパーキンソン症候群、アルツハイマー病、ダウン症、筋萎縮性側索硬化症、家族性筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ハンチントン病、脊髄小脳失調症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、オリブ橋小脳萎縮症、皮質基底核変性症、家族性痴呆症、P i c k 病、脳卒中または脳血管障害（例えば、脳出血若しくはくも膜下出血後、または脳血栓若しくは塞栓発症後の脳梗塞および脳梗塞後の神経機能障害）、脳脊髄外傷後の神経機能障害、脱髄疾患（例えば、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎、急性小脳炎、横断性脊髄炎）、脳腫瘍（例えば、星状膠細胞腫）、感染症に伴う脳脊髄疾患（例えば、髄膜炎、脳膿瘍、クロイツフェルド・ヤコブ病、エイズ痴呆）の治療および／または予防が挙げられる。さらに、薬理的に懸念される副作用が軽減されると期待できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0083】

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0084】

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

【0085】

NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示し、特に断わらなければ、重クロロホルム（CDCl<sub>3</sub>）を使用した。

【0086】

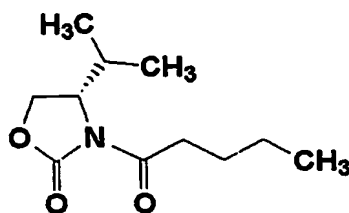
本発明化合物の命名について以下に示す。本明細書に用いた命名は、IUPACの規則に準じた方法または一般的にIUPACの規則の命名を発生させるコンピュータ化されたシステム、ACD/Name<sup>TM</sup>（バージョン6.00、Advanced Chemistry Development Inc社製）に基づいて行った。

参考例1

(4S) - N-ペンタノイル-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン

【0087】

【化13】



【0088】

窒素雰囲気下、吉草酸（38 g）、テトラヒドロフラン（383 ml）（以下、THFと略記する）、トリエチルアミン（88 ml）を加えて、溶解させた。混合物に、塩化ピバロイル（45 mL）を-15~-10℃で滴下した。反応混合物を-10℃にて1時間攪拌した後、無水塩化リチウム（12 g）を加えた。混合物に（S）-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン（32.3 g）をTHF（118 ml）に溶解した溶液を加え、反応混合物を25℃で15時間攪拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液、水を加えて、18時間攪拌した。反応液に水、n-ヘプタン/酢酸エチル=2/1（300 ml）、2 N水酸化ナトリウム水溶液（100 ml）を加えて抽出した。水層にn-ヘプタン/酢酸エチル=2/1を加えて抽出した。有機層を合わせて、水、3 N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄を行った。得られた有機層に無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、ろ過して、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（51.5 g）を得た。

TLC: Rf 0.55（n-ヘキサン：酢酸エチル=5:1）；

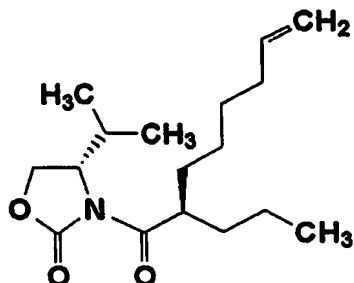
NMR: δ 4.50-4.40 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.10-2.80 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.00-0.85 (m, 9H)。

参考例 2

(4S)-N-[(2R)-2-プロピル-7-オクテノイル]-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン

【0089】

【化14】



【0090】

窒素雰囲気下、参考例1で製造した化合物(21.5g)のTHF(200ml)溶液に、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジン(36.5mL)、6-ヨード-1-ヘキセン(31.5g)を加えた。この溶液に、-60℃にて、リチウムジイソプロピルアミン(2mol/L(ヘプタン/THF/エチルベンゼン55mLに溶解))を滴下した。-15℃にて17時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にわけ、水、n-ヘプタン/酢酸エチル=2/1を加えて抽出した。水層にn-ヘプタン/酢酸エチル=2/1を加えて抽出した。すべての有機層を飽和食塩水で洗浄し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=125/10→10/1)によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物(20g)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.53 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

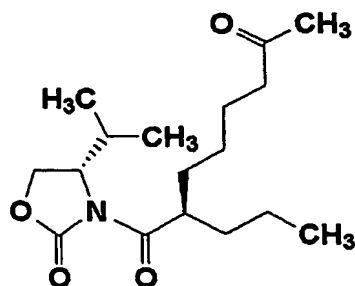
NMR: δ 5.95-5.80 (m, 1H), 5.05-4.90 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, 8H), 1.00-0.80 (m, 9H)。

参考例 3

(4S)-N-[(2R)-7-オキソ-2-プロピルオクタノイル]-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン

【0091】

【化15】



【0092】

参考例2で製造した化合物(39.6g)、塩化パラジウム(2.4g)、酢酸銅(II)-水和物(5.2g)、N,N-ジメチルアセトアミド(200ml)および水(26ml)を混合した。混合物を酸素ガス雰囲気下、25℃で、24時間攪拌した。反応混合物に、水、n-ヘプタン/酢酸エチル=2/1を加えて30分攪拌した。析出した固体をろ過し、n-ヘプタン/酢酸エチル=2/1で洗浄した。濾液を有機層と水層とに分離し、水層にn-ヘプタン/酢酸エチル=2/1を加えて抽出した。すべての有機層を、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層に無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エ

チル=6/1→5/1)によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物(31g)を得た。

TLC: Rf 0.42 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

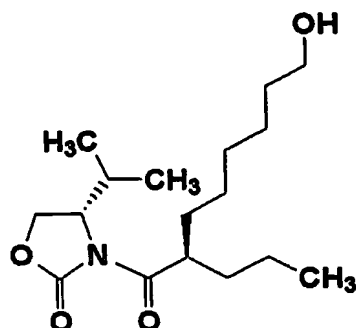
NMR:  $\delta$  4.50-4.45 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.80-1.20 (m, 10H), 1.00-0.80 (m, 9H)。

#### 参考例4

(4S)-N-[(2R)-8-ヒドロキシ-2-プロピルオクタノイル]-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン

【0093】

【化16】



【0094】

窒素雰囲気下、参考例2で製造した化合物(2.95g)のTHF(10mL)溶液に3℃で、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(0.5mol/L、THF溶液、30mL)を滴下した。反応混合物を25℃にて2時間攪拌した。反応混合物に3℃にて、炭酸水素ナトリウム(4.2g)を水に溶解した溶液を加え、過酸化水素水(30wt%、5.7mL)を滴下した。混合物を、25℃にて17時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて、抽出した。水層に酢酸エチルを加えて抽出した。すべての有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物(2.75g)を得た。

TLC: Rf 0.20 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

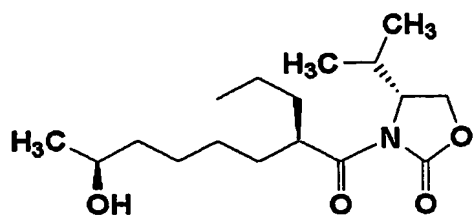
NMR:  $\delta$  4.50-4.45 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 14H), 0.95-0.85 (m, 9H)。

#### 参考例5

(4R)-N-[(2R,7S)-7-ヒドロキシ-2-プロピルオクタノイル]-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン

【0095】

【化17】



【0096】

吉草酸の代わりに(7S)-7-[t-ブチルジフェニルシリルオキシ]-5-オクテン酸を用いて参考例1と同様の操作をし、6-ヨード-1-ヘキセンの代わりにアリールプロマイドを用いて参考例2と同様の操作をし、シリル脱保護反応に付し、水素添加反応に付し、以下の物性値を有する標題化合物(34g)を得た。

TLC: Rf 0.40 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

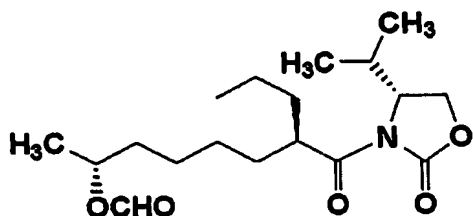
NMR:  $\delta$  4.49-4.45 (m, 1H), 4.26 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J = 10.4$ , 3.2 Hz, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.52-1.24 (m, 11H), 1.17 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.93-0.87 (m, 9H)。

#### 参考例6

(4R)-N-[(2R, 7R)-7-ホルミルオキシ-2-プロピルオクタノイル]-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン

【0097】

【化18】



【0098】

アルゴン雰囲気下、参考例5で製造した化合物(40.0g)のTHF(500mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(40.2g)、ギ酸(9.0g)を加え、最後に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(77.4g)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1、フラッシュクロマトグラフィー用シリカゲル)で精製して、以下の物性値を有する標題化合物(29.4g)を得た。

TLC: Rf 0.80 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) ;

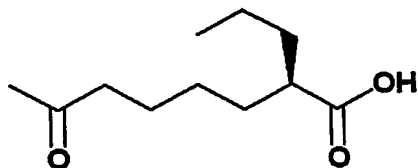
NMR:  $\delta$  8.03 (s, 1H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.47 (dt,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H), 4.27 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J = 9.2, 3.2$  Hz, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.74-1.26 (m, 12H), 1.24 (d,  $J = 3.2$  Hz, 3H), 0.93-0.87 (m, 9H)。

#### 実施例1(1)

(2R)-7-オキソ-2-プロピルオクタノ酸

【0099】

【化19】



【0100】

参考例3で製造した化合物(31g)のTHF(310mL)、水(31mL)溶液に、6℃で、過酸化水素水(30wt%, 45.3mL)を加えた。内温5℃にて2mol/L水酸化リチウム水溶液(100mL)を滴下した。反応混合物を24℃で3時間攪拌した。混合物に6℃で、2mol/L亜硫酸ナトリウム水溶液(300mL)を滴下した。混合物を26℃にて1時間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加えて抽出した。水層に氷冷下で6N塩酸を加えて、pH2とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和食塩水で順次洗浄し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(17.3g)を得た。

TLC: Rf 0.54 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=30:3:1) ;

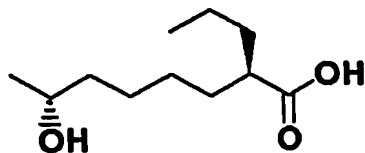
NMR:  $\delta$  0.91 (t,  $J=7.05$  Hz, 3H) 1.48 (m, 10H) 2.13 (s, 3H) 2.40 (m, 1H) 2.43 (t,  $J=7.14$  Hz, 2H)。

#### 実施例1(2)

(2R, 7R)-7-ヒドロキシ-2-プロピルオクタノ酸

【0101】

【化 20】



【0102】

参考例 6 で製造した化合物 (29.4 g) を用いて実施例 1 (1) と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (12.5 g) を得た。

TLC: Rf 0.29 (メタノール: ジクロロエタン = 5:95);

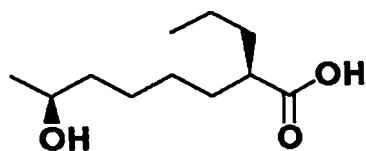
NMR:  $\delta$  3.79 (1H, m), 2.38 (1H, m), 1.76-1.23 (12H, m), 1.19 (3H, d, J=6.4 Hz), 0.92 (3H, t, J=7 Hz)。

実施例 1 (3)

(2R, 7S) - 7-ヒドロキシ-2-プロピルオクタン酸

【0103】

【化 21】



【0104】

参考例 5 で製造した化合物 (40.0 g) を用いて実施例 1 (1) と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物 (13.5 g) を得た。

TLC: Rf 0.25 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1);

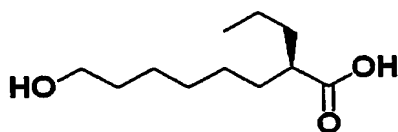
NMR:  $\delta$  0.92 (t, J=7.23 Hz, 3H) 1.18 (d, J=6.23 Hz, 3H) 1.40 (m, 10H) 1.63 (m, 2H) 2.37 (m, 1H) 3.80 (m, 1H)。

実施例 1 (4)

(2R) - 8-ヒドロキシ-2-プロピルオクタン酸

【0105】

【化 22】



【0106】

参考例で製造した化合物 4 (2 g) を用いて、実施例 1 (1) と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物 (750 mg) を得た。

TLC: Rf 0.45 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 30:3:1);

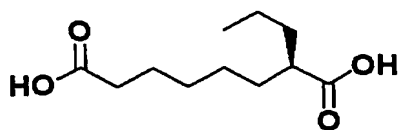
NMR:  $\delta$  0.91 (t, J=7.05 Hz, 3H) 1.50 (m, 14H) 2.37 (m, 1H) 3.64 (t, J=6.50 Hz, 2H)。

実施例 1 (5)

(2R) - 2-プロピルスベリン酸

【0107】

【化 23】



【0108】

実施例1(4)で製造した化合物(2.02g)のアセトニトリル(16mL)溶液に35℃にて2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ(156mg)を加え、さらに亜塩素酸ナトリウム水溶液(亜塩素酸ナトリウム(2.26g)を水(9mL)に溶解したもの)の2mLを加えた。この溶液に次亜塩素酸ナトリウム水溶液(次亜塩素酸ナトリウム(447mg)を水(4.5mL)に溶解したもの)の1mLをゆっくり加えた。さらに亜塩素酸ナトリウム水溶液と次亜塩素酸ナトリウム水溶液の残りを滴下した。反応混合物を35℃で5.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、2N水酸化ナトリウムでpH9とした後に、冷却し、亜硫酸ナトリウム水溶液(亜硫酸ナトリウム3.2gを水12mLに溶解したもの)を加えた。混合物を室温で30分攪拌した後にメチル-tert-ブチルエーテルで抽出した。水層を氷水バスにて冷却し、2N塩酸を加えてpH2とし、メチル-tert-ブチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1→1/2)によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(2.11g)を得た。  
TLC: Rf 0.37(クロロホルム:メタノール=10:1);  
NMR:  $\delta$  2.35 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.45-2.30 (m, 1H), 1.75-1.25 (m, 12H), 0.90 (t, J = 7 Hz, 3H)。

#### 実施例2

生後1~2日の新生仔Wistarラット10匹を断頭後、頭部を消毒用エタノールに浸して殺菌し、次に氷冷DMEM培地(Sigmaより購入)中でエタノールと血液を除去した。その後、脳を取り出し、氷冷DMEM培地(Sigmaより購入)中に浸しながら、実体顕微鏡下で髄膜を完全に剥ぎ、大脳皮質を摘出した。大脳皮質を氷冷DMEM培地(Sigmaより購入)中でフロスト付きスライドガラス(Matsumamiより購入)のフロスト部ですりあわせ懸濁液とした。細胞懸濁液を直径70 $\mu$ mのフィルター(Falcon2350)にて濾過し、濾液を100gで3分間の遠心分離を行い、沈渣を10%ウシ胎児血清(FCS)-DMEM培地にて懸濁した。10%FCS-DMEM培地による細胞洗浄を3回繰り返した後、洗浄された細胞を10%FCS-DMEM培地にて再懸濁し、75cm<sup>2</sup>フラスコ(Falcon3024)7枚に播種(1新生児あたり1フラスコ(培地量は12ml)の割合)し、37℃、5%CO<sub>2</sub>、95%airの条件下で培養した(培養開始0日目)。培養開始2日後(培養開始2日目)、非接着性の細胞を取り除く(細胞精製)ため、培地を吸引除去した後、フラスコを手で振とうした。フラスコをDMEMで洗浄することにより、浮遊してきた細胞を除去した。顕微鏡観察によって非接着性の細胞を完全に除去できたことが確認できるまで、この操作を3回繰り返した。その後、新たに12ml/フラスコの10%FCS-DMEM培地を加え、37℃、5%CO<sub>2</sub>、95%airの条件下で培養した(培養開始12日目に培地交換した)。

#### 実施例3

培養開始19日目の初代培養アストロサイト(フラスコ3枚)を初代培養における細胞精製と同様の操作で細胞精製を行った。その後、接着した細胞がフラスコより剥離されるまで0.05%トリプシン-1mmol/L EDTA液にて37℃で処理した。10%FCS-DMEM培地を加えて細胞懸濁液とし、遠心チューブに回収した。100gで3分間の遠心分離を行った後、沈渣を10%FCS-DMEM培地にて再懸濁した。細胞再懸濁液の一部を等容量のトリパンブルー溶液と混合し、位相差顕微鏡下で血球計算盤を用いて生細胞数を計測した。2 $\times$ 10<sup>5</sup>細胞/mlとなるように10%FCS-DMEM培地で希釈して48穴プレート6枚に播種(0.5ml/ウェル)し、37℃、5%CO<sub>2</sub>、95%airの条件下で培養した。翌日、培養液を各被験物質含有培養液(0.5ml/ウェル)に交換し、37℃、5%CO<sub>2</sub>、95%airの条件下で2週間培養した。培養液の交換は、培養開始から27日目に行なった。

#### 実施例4

培養開始から34日目に実施例3で調整した被験物質処理済み2次培養アストロサイト

の培養上清を取り除き、氷冷PBSで細胞を2回洗浄した。次に100 $\mu$ l/ウェルのトリス-SDS緩衝液(50mmol/トリス、2mmol/L EDTA-2Na、0.15% SDS)を加え、シェイカーによる振とうまたはピペティングにより、細胞を可溶化させ、S100 $\beta$ 含有測定用サンプルとした。サンプルは測定時まで氷上で保存した。

#### 【0109】

調製したサンプル中のS100 $\beta$ 含量測定は、S100抗体を用いたELISA法により行った。96ウェルプレートに抗S100抗体( $\beta$ サブユニット)(Sigmaより購入、0.1mol/L Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(pH9.6)にて1/1000に希釈)50 $\mu$ L/ウェルを添加し、4℃で一夜静置した。Ca-TPBS(1mmol/L CaCl<sub>2</sub>、0.05% Tween 20含有PBS)にて4回洗浄(Ca-TPBS洗浄)後、ブロッキング溶液200 $\mu$ L/ウェルを添加し、室温で4時間静置した。Ca-TPBS洗浄後、サンプル(S100 $\beta$ 含量測定用サンプルを2%BSA-Ca-TPBS溶液で希釈したもの)またはS100 $\beta$ スタンダード(ブロッキング・ストック溶液を2%BSA-Ca-TPBS溶液で0.01~300ng/mlとなるように希釈したもの)50 $\mu$ L/ウェルを添加し、4℃で一夜静置した。Ca-TPBS洗浄後、抗S100抗体(DAKOより購入、2%BSA-Ca-TPBS溶液で1/1000に希釈)50 $\mu$ L/ウェルを添加し、室温で2時間静置した。Ca-TPBS洗浄後、Horseradish peroxidase (HRP) conjugated 抗ウサギIgG(Bio-Radより購入、2%BSA-Ca-TPBS溶液で1/2000に希釈)50 $\mu$ L/ウェルを添加し、室温で2時間静置した。Ca-TPBS洗浄後、100 $\mu$ L/ウェルのPeroxidase基質キット(Bio-Radより購入、A液とB液を9:1で混合)で発色させた。100 $\mu$ L/ウェルの2%シュウ酸水溶液を添加すること(終濃度1%)により反応停止し、412nmにおける吸光度を測定した。S100 $\beta$ スタンダードの検量線より、サンプル中S100 $\beta$ 量を算出した。データは、単位蛋白質質量(mg)当たりのS100 $\beta$ 含量(ng)として表した。

#### 【0110】

総蛋白質量の定量はBCAプロテインアッセイキット(PIERCEより購入)を用いて行った。96ウェルプレートに、25 $\mu$ LのS100 $\beta$ 含量測定用サンプル、総蛋白質量測定用スタンダードあるいはトリス-SDS緩衝液を移す。次に200 $\mu$ LのWR液(A液:B液=50:1に混合したもの)を加え、30秒間シェーカーにて振盪した。37℃で30分間保温した。室温に戻した後、562nmにおける吸光度を測定した。総蛋白質量測定用スタンダードにはキット付属のウシ血清アルブミンを用い、検量線より総蛋白質量を算出した。

#### 【0111】

実施例1(1)化合物は、コントロール群細胞内S100 $\beta$ 含有量2177.0 $\pm$ 147.74(ng/mg単位蛋白質)を、30 $\mu$ mol/L処置群(n=4)では1489.0 $\pm$ 37.84に、100 $\mu$ mol/L処置群では1053.5 $\pm$ 39.57に統計的に有意(P<0.001);コントロール群に対する統計的有意差(Dunnett test)を示す。)に減少させた。さらに、実施例1(2)化合物は、100 $\mu$ mol/L処置群では1422.5 $\pm$ 74.70に、実施例1(4)化合物の同用量処置群では1192.8 $\pm$ 58.78に細胞内S100 $\beta$ 含量を統計的に有意(P<0.001)に減少させた。これらの結果は、本発明の化合物が、アストロサイト機能改善作用を有することを示すものである。

#### 実施例5

以下の化合物を常法により混合し、打錠して一錠中に100mgの活性成分を含有する錠剤100万錠を得た。

- ・(2S)-7-オキソ-2-プロピルオクタン酸ナトリウム塩(実施例1(1)の化合物を常法によりナトリウム塩に変換した) . . . . . 100kg
- ・繊維素グリコール酸カルシウム(崩壊剤) . . . . . 2kg

- ・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) . . . . . 1 k g
- ・微結晶セルロース . . . . . 97 k g

**実施例 6**

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 万本を得た。

- ・ (2S) - 7 - オキソ - 2 - プロピルオクタン酸 . . . . . 20 k g
- ・ マンニトール . . . . . 200 k g
- ・ 蒸留水 . . . . . 5 k l

**【産業上の利用可能性】****【0112】**

本発明は、2 - プロピルオクタン酸誘導体を有効成分とする脳梗塞若しくは脳梗塞後の神経機能障害またはパーキンソン病若しくはパーキンソン症候群等の神経変性疾患治療および／または予防剤を提供することができる。



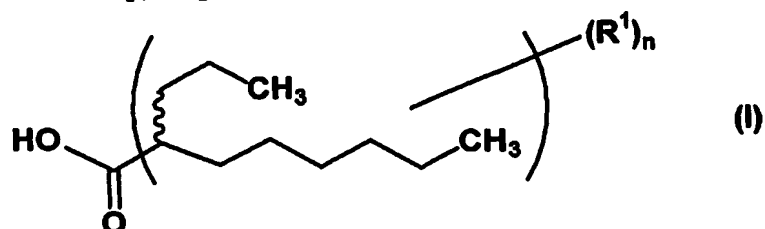
## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 アストロサイト機能改善作用を有する化合物を提供する。

【解決手段】 一般式 (I)

【化 1】



(式中、 $R^1$  は保護されてもよい水酸基またはオキシ基を表わし、 $n$  は 1 から 3 の整数を表わす。ただし、複数の  $R^1$  は末端炭素原子以外の同一の炭素原子に対して結合しない。) で表される化合物若しくはその塩、またはそれら化合物を含有する脳梗塞若しくは脳梗塞後の神経機能障害またはパーキンソン病若しくはパーキンソン症候群等の神経変性疾患治療および／または予防剤に関する。一般式 (I) で表わされる化合物は、アストロサイト機能改善作用を有し、脳梗塞若しくは脳梗塞後の神経機能障害またはパーキンソン病若しくはパーキンソン症候群等の神経変性疾患治療および／または予防剤として有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-274988
受付番号	50301174837
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 7月16日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 7月15日

特願 2003-274988

出願人履歴情報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日

1990年 9月 2日

[変更理由]

新規登録

住所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

氏名

小野薬品工業株式会社